Lane Medical Librar

Ueber
die Einwirkung einiger Amide
auf den thierischen Organismus,
mit besonderer Berücksichtigung des

Trichlorbuttersäureamids.

INAUGURAL-DISSERTATION,

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

VORGELEGT

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

UND ÖFFENTLICH ZU VERTHEIDIGEN

am 22. November 1879

VON

Wilhelm Stock

aus Wesel.

OPPONENTEN:

Herr CARL STOCK, Bergwerksdirector.

„ ALBRECHT SCHOLZE, Dr. med.

„ OTTO LÜTKEMÜLLER Dd. med.

BERLIN.

Druck von H. S. Hermann,

Beuth-Strasse 8.

Dem Andenken

seines theuren Vaters

in liebevoller Erinnerung

gewidmet

vom

Verfasser.

Seit längerer Zeit schon hat die Frage, ob die Gruppe der Amide vom thierischen Organismus zerlegt oder unverändert in den Harn übergeführt werde, zu vielen Untersuchungen Anlass gegeben. Die Resultate, die in dieser Beziehung bisher errungen sind, lassen es jedoch grösstentheils unentschieden, ob die einzelnen Amide, welche der Untersuchung unterlagen, im Harn als solche oder als Umsetzungsproducte vorhanden sind; denn es fehlen bis jetzt sichere Methoden, um die Amide im Harn zweifellos nachweisen zu können. Dieser Umstand veranlasste mich unter gütigster Anleitung des Herrn Professor Liebreich dieser Frage experimentell näher zu treten. Zunächst suchte ich das Acetamid und Trichloracetamid im Kaninchenharn nachzuweisen, wurde dann aber von dem eigentlichen Zwecke meiner Aufgabe durch das Trichlorbuttersäureamid abgelenkt, da dieses in toxikologischer Hinsicht so viel interessante Momente darbot, dass ich auf dessen Studium eine längere Zeit verwenden zu müssen glaubte.

Acetamid.

O. Schultzen und M. Nencki*) haben nachgewiesen, dass das Acetamid $CH_3—CO(NH_2)$ beim

*) Die Vorstufen des Harnstoffes im thierischen Organismus von O. Schultzen und M. Nencki (Zeitschrift für Biologie. Band VIII p. 131.)

Hunde unverändert in den Harn übergeht. Der Harn gab nach Zusatz von Schwefelsäure an Aether keine Spur von Essigsäure ab, konnte also keine freie oder an Salze gebundene Essigsäure enthalten. Bei Destillation des Harns mit Schwefelsäure ging ein stark saures Destillat über. Ein Theil davon wurde mit Natriumcarbonat neutralisirt, auf ein kleines Volumen eingedunstet und mit Silbernitrat versetzt. Der sofort entstehende weisse Niederschlag war essigsaures Silber. Diese Essigsäure kann, so folgern Schultzen und Nencki, nur von Acetamid herrühren. E. Salkowski*) spricht nicht so sicher von diesem Nachweis. Er stellt das Vorhandensein des Acetamids im Harn nur als möglich hin. Nach seinen Versuchen steht es fest, dass nicht das ganze Acetamid in den Harn übergeht. Allein es ist nach seiner Ansicht überhaupt noch zweifelhaft, ob das Acetamid als solches ausgeschieden wird und nicht als essigsaures Salz.

Ich versuchte das Acetamid vermittelst des Quecksilberoxyds nachzuweisen. Zu dem Ende war zu entscheiden, ob Quecksilberoxyd im normalen Harn löslich sei. — Es wurde frisch dargestelltes Quecksilberoxyd mit Harn bei 60° geschüttelt und das überschüssige Quecksilberoxyd abfiltrirt. Von dem Filtrat nahm ich 3 Proben. Probe I wurde unverändert gelassen, Probe II durch einen Tropfen Natronlauge und Probe III durch kohlensaures Natron alkalisch gemacht. Probe I und II geben auf Zusatz von Ammoniumsulphid einen schwarzen Niederschlag, der auf Salzsäurezusatz nicht

*) Ueber den Vorgang der Harnstoffbildung im Thierkörper und den Einfluss der Ammoniaksalze auf denselben von E. Salkowski (Zeitschrift für physiologische Chemie von Hoppe-Seyler. Band I p. 37 u. 38.)

verschwindet, daher von Quecksilber herrührt. Quecksilberoxyd wird also in so grosser Menge aufgenommen, dass die Reaction bei Probe I und II nicht gelingen würde. Bei Probe III erfolgt auf Zusatz von Ammoniumsulphid kein Niederschlag. Darauf hin wurden einem Kaninchen subcutan von einer 4% Lösung 10 Spritzen = 0,4 g. Acetamid injicirt. Der Harn des Kaninchens (etwa 25 g. in 24 Stunden) wurde filtrirt, mit frischgefälltem, sorgfaltig gewaschenen Quecksilberoxyd geschüttelt, und vorsichtig auf dem Wasserbade erwärmt, dann filtrirt und mit Ammoniumsulphid versetzt. Es erfolgte ein voluminöser schwarzer Niederschlag, der von Salzsäure zum grösten Theil zerstört wird. Nur Spuren bleiben übrig. Es lag demnach der Schluss nahe, dass das Acetamid in den Harn übergegangen sei, allein der Harn eines zweiten Kaninchens, dem Acetamid nicht injicirt war, auf dieselbe Weise behandelt, zeigte ebenfalls einen schwarzen Niederschlag, der dieselben Eigenschaften wie der vorige hatte. Es gelingt also nicht, auf diese Weise das Acetamid im Harn nachzuweisen.

Trichloracetamid.

Nach diesem negativen Resultate schritt ich zur Untersuchung des Trichloracetamids, $CCl_3—CO\ (NH_2)$. Dasselbe ist dadurch charakterisirt, dass es in Wasser schwer löslich ist. Um das Chlor dieser kohlenstoffreichen Verbindung nachzuweisen, muss man dieselbe bekanntlich zunächst durch Natronlauge zerstören und dann das abgespaltene Chlor mit Silbernitrat behandeln. Von diesem Gedanken ausgehend wurden zur Injection

3 g. in Alkohol gelöst und mit 100 aq. versetzt. Das sofort wieder ausgefallene Salz musste in warmer Lösung injicirt werden. Ich spritzte 10 g. der 3% Lösung = 0,3 g. ein. Der Harn dieses Kaninchens (= 25 g. in 24 Stunden) wurde filtrirt, das Filtrat mit einigen Tropfen Salpetersäure und dann mit Silbernitrat versetzt, um das Chlor des Harns auszufällen. Darauf wurde das Filtrat mit chlorfreier Natronlauge gekocht, damit sich das Trichloracetamid spalte. Man erhält reducirtes Silber (Silberspiegel), das mit concentrirter Salpetersäure behandelt, sich auflöst; ausserdem aber noch Chlorsilber, das durch Salpetersäure nicht angegriffen wird und deshalb als Niederschlag bleibt. — Somit ist das Vorhandensein des unveränderten Trichloracetamids im Harn nachgewiesen.

Zur Controle wurde beim normalen Kaninchenharn dieselbe Probe vorgenommen. Sie ergab, nachdem das reducirte Silber durch concentrirte Salpetersäure aufgelöst war, keinen restirenden Niederschlag mehr.

Dieselben Untersuchungen wurden mit gleichem Erfolge noch wiederholt mit Kaninchenharn vorgenommen. Daraus folgt also, dass das Trichloracetamid unverändert in den Harn übergeht.

Trichlorbuttersäureamid.

Bei der nunmehr vorgenommenen Untersuchung eines andern Amids, nämlich des Trichlorbuttersäureamids nach derselben Richtung ergaben sich Resultate, die einer Beachtung vielleicht nicht unwerth sind.

Was die Darstellung des Trichlorbuttersäureamids, $CCl_3 - CH_2 - CH_2 - CO(NH_2)$ betrifft, so dient als Material für dieselbe die Trichlorbuttersäure, $CCl_3 - CH_2 - CH_2 - COOH$, welche ihrerseits aus Butylchloral fabricirt wird.

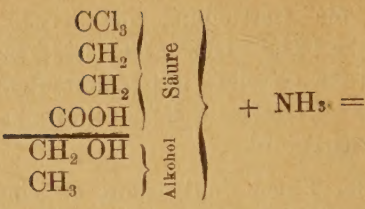
Aus der Trichlorbuttersäure, als einer im Wasser unlöslichen Säure, stellt man den Trichlorbuttersäureaethylaether oder ester so dar, das man die Trichlorbuttersäure in Alkohol löst, dann unter Erwärmen Chlorwasserstoffgas einleitet und den überflüssigen Alkohol im Wasserbade abdestillirt.

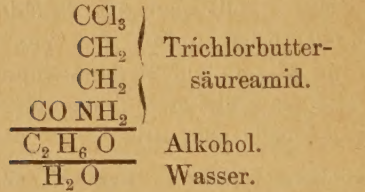
Den Rückstand versetzt man mit Wasser, trennt den sich nun ausscheidenden Ester ab und reinigt denselben nach dem Trocknen durch Destillation und Krystallisation. Das Verfahren beruht auf der vorgänglichen Bildung von Alkoholchlorid, welches weiter auf die Säure einwirkt. Die Formel des Trichlorbuttersäureaethylaethers ist folgende:

$$CCl_3 - CH_2 - CH_2 - CO - O - CH_2 - CH_3 = \\ = C_4 H_4 Cl_3 O_2 - C_2 H_5.$$

Aus dem Trichlorbuttersäureaethylaether erhält man das Amid, indem man denselben mit concentrirter Ammoniaklösung versetzt, was durch folgende Formel klar wird:

$$\left.\begin{matrix} CCl_3 \\ CH_2 \\ CH_2 \\ CO \\ O \\ CH_2 \\ CH_3 \end{matrix}\right\} \text{Trichlorbuttersäure-aethylaether} + H_2O =$$





Das Trichlorbuttersäureamid hat vor allen andern Amiden die merkwürdige Eigenschaft, dass es bereits in kleinen Dosen sowohl auf Warmblüter als Kaltblüter toxisch einwirkt.

I. Ein mittelgrosses Kaninchen erhielt von einer 2% wässerigen Lösung 10 Spritzen = 0,2 g. subcutan injicirt. Am folgenden Tage fand ich das Thier todt. Bei der Section ergab sich, dass die Lungen sehr blutreich, die Leber, der Dünn- und Dickdarm anämisch, dagegen beide Ventrikel mit geronnenem Blut stark gefüllt waren. Die Nieren zeigten keine Veränderung. Die hyperämischen Lungen deuten auf Erstickungstod.

Von dieser nicht erwarteten Einwirkung des Trichlorbuttersäureamids überrascht, wiederholte ich diesen Versuch.

II. Ein mittelgrosses Kaninchen erhielt dieselbe Quantität (10 Spritzen der Lösung = 0,2 g.)

subcutan injicirt. Am folgenden Tage fand ich dasselbe todt vor, so dass kein Zweifel darüber verbleiben konnte, dass das Trichlorbuttersäureamid im Gegensatze zu dem bisher untersuchten Amiden toxische Wirkung besitze.

Um die Minimaldosis, welche diese Wirkung noch zu äussern im Stande ist, zu eruiren, erhielt.

III. Ein mittelgrosses Kaninchen 1 Spritze der Lösung = 0,02 g. subcutan injicirt. Diese kleine Dosis wirkte noch tödlich.

IV. Ein schweres Kaninchen erhielt $2^1/_2$ Spritzen = 0,05 g:

11 Uhr 15 Min. Injection von 0,05 g.

12	„	15	„	60 Respirationen.	Defaecation u. Speichelfluss.
12	„	35	„	80 „	Auf den Rücken gelegt, bleibt das Thier in dieser Lage.
12	„	45	„	80 „	Starke Diarrhoe, Tympanie.
12	„	50	„	80 „	Tympanie nimmt zu.
12	„	55	„	90 „	Diarrhoe dauert fort.
1	„	—	„	96 „	
1	„	20	„	108 „	
1	„	30	„	126 „	
1	„	35	„	180 „	
1	„	40	„	212 „	Tiefe Athemnoth.
1	„	45	„	180 „	Respiration unregelmässig.
1	„	50	„	138 „	Pupille reagirt noch.
1	„	55	„	—	Tod.

Die Section ergiebt dieselben Resultate wie im Versuch I.

V. Ein mittelgrosses Kaninchen erhält 3 Spritzen = 0,06 g. Trichlorbuttersäureamid:

11 Uhr 15 Min. Injection von 0,06 g.

11	„ 50 „			Das Thier schrie nach der Injection und läuft jetzt unruhig umher.
11	„ 55 „	48 Respirationen.		Tympanie, Thier ist matt. Pupillen reagiren auf directen Reiz.
12	„ — „	48	„	
12	„ 5 „	48	„	
12	„ 10 „	49	„	Starke Tympanie. Lautes Schreien.
12	„ 15 „	60	„	
12	„ 20 „	72	„	
12	„ 30 „	54	„	
12	„ 35 „	60	„	
12	„ 40 „	58	„	
12	„ 45 „	54	„	
12	„ 50 „	66	„	Das Thier bleibt auf dem Rücken liegen, wenn man es in diese Lage bringt.
12	„ 55 „	66	„	
1	„ — „	72	„	Reagirt auf Nadelstiche sehr schwach, Pupillen reagiren gut.
1	„ 5 „	78	„	Das Thier rutscht mit den Pfoten stets nach vorne.
1	„ 10 „	96	„	
1	„ 15 „	96	„	
1	„ 20 „	102	„	
1	„ 25 „	120	„	Schwäche der vorderen Extremitäten.
1	„ 30 „	120	„	
1	„ 35 „	120	„	

1 Uhr	40 M.	132	Respirationen.	Das Thier liegt mit ausgestreckten Vorder- und Hinterpfoten da. Starke Defäcation.
1 „	45 „	132	„	
1 „	50 „	150	„	Klonische Bewegungen des Kopfes.
1 „	55 „	92	„	Respiration unregelmässig.
2 „	— „	88	„	
2 „	5 „	42	„	Dyspnoe. Zuckungen.
2 „	10 „	—	„	Tod.

Bei der Section schlägt das Herz noch fort, und zwar functioniren die Ventrikel nicht so lange als die Vorhöfe, das rechte Herz länger als das linke. Der rechte Ventrikel bleibt um 2 Uhr 18 Min., der rechte Vorhof um 2 Uhr 35 Min. in der Diastole stehen. — Der Magen ist sehr aufgebläht, enthält nur wenig Futter; die Magenschleimhaut ist gewulstet und stark gefaltet, mit Blut injicirt, hyperämisch und vielfach erodirt. Der Darm ist mit breiigen Kothmassen angefüllt.

Fasst man die Ergebnisse der voranstehenden Versuche zusammen, so folgt für das Trichlorbuttersäureamid daraus, dass dasselbe ein Gift ist, welches beim Kaninchen schon in kleinen Dosen den Erstickungstod wahrscheinlich durch Lähmung des Athmungscentrums herbeiführt. Ausserdem bewirkt es Defaecationen durch eine entzündliche Einwirkung auf die Darmschleimhaut, welche ihrerseits mit vermehrter Secretion auf diesen Eingriff antwortet. Ausserdem setzt es die Sensibilität herab.

Es wurde ferner constatirt, dass das Trichlorbuttersäureamid unzersetzt in den Harn übergeht und sich durch dieselbe Reaction wie das Trichloracetamid (siehe Seite 7) nachweisen lässt.

Um einen genauen Einblick in den Gang der Respirationsthätigkeit unter dem Einfluss dieses Giftes zu gewinnen, wurden folgende Zählungen der Respirationsfrequenz vorgenommen.

Einwirkung des Trichlorbuttersäureamids auf die Respiration.

VI. Ein mittelgrosses Kaninchen erhält 0,06 g. Trichlorbuttersäureamid subcutan injicirt.

11	Uhr	15	Min.	Injection von 0,06 g.	
11	„	55	„	48	Respirationen p. M.
12	„	—	„	48	„
12	„	5	„	60	„
12	„	10	„	48	„
12	„	15	„	60	„
12	„	20	„	62	„
12	„	25	„	56	„
12	„	30	„	54	„
12	„	35	„	60	„
12	„	40	„	48	„
12	„	45	„	54	„
12	„	50	„	60	„
12	„	55	„	60	„
1	„	—	„	60	„
1	„	5	„	78	„
1	„	10	„	96	„
1	„	15	„	96	„
1	„	20	„	102	„

1	Uhr	25	Min.	120	Respirationen p. M.	
1	„	30	„	120	„	
1	„	35	„	120	„	
1	„	40	„	132	„	
1	„	45	„	132	„	
1	„	50	„	150	„	
1	„	55	„	92	„	
2	„	—	„	88	„	
2	„	3	„	60	„	
2	„	5	„	42	„	
2	„	10	„	—	„	Tod.

Die Respirationsfrequenz steigt also anfangs bedeutend an, um dann plötzlich abzufallen. Das Thier geht an Athemnoth zu Grunde. — Es lag nahe zu entscheiden, ob nicht unter diesen Umständen durch künstliche Respiration das Leben des Thieres erhalten werden könne. Zu diesem Zwecke wurden folgende Versuche angestellt:

VII. Ein mittelgrosses Kaninchen wird tracheotomirt und die Canüle mit dem von Herrn Dr. Lewin beschriebenen*), durch einen Wassermotor getriebenen Respirationsapparat in Verbindung gesetzt. Um zugleich über die Wirkung grösserer Dosen Aufschluss zu erhalten, wurde dem Thiere eine Dosis von 5 Spritzen einer 2% Lösung = 0,1 g. subcutan injicirt und später diese Dosis wiederholt.

11 Uhr 35 Min. Erste Injection von 0,1 g,
11 „ 55 „ 60 Respirationen.
12 „ 5 „ 66 „ Defaecation.

*) Archiv für Anatomie und Physiologie 1879 p. 36.

12 Uhr 25 Min. 54 Respirationen.

12	„	45	„	30	„	Das Thier wirft den Kopf nach vorn, als ob es Dyspnoe hätte.
12	„	50	„	32	„	
12	„	55	„	32	„	
1	„	—	„	38	„	Speichelfluss. Empfindung für tactile Reize herabgesetzt.
1	„	5	„	30	„	
1	„	10	„	30	„	
1	„	15	„	28	„	Das Thier behält, wenn man es auf den Rücken legt, diese Lage bei.
1	„	20	„	30	„	
1	„	25	„	34	„	
1	„	30	„	36	„	
1	„	35	„	36	„	
1	„	40	„	40	„	Streckt die Hinterextremitäten von sich.
1	„	45	„	39	„	
1	„	50	„	39	„	Diarrhoe.
1	„	55	„	45	„	
2	„	—	„	45	„	
2	„	5	„	40	„	
2	„	10	„	40	„	
2	„	15	„	40	„	
2	„	20	„	40	„	
2	„	30	„	—	„	Zweite Injection von 0,1 g.
2	„	35	„	88	„	Dyspnoe.
2	„	40	„	102	„	Anhaltendes Zittern der Extremitäten. Einleitung der künstlichen Respiration (84).

2 Uhr 45 Min.	98 Respirationen.	Thier athmet wieder. Die künstliche Respiration wird ausgesetzt.
2 „ 50 „	108 „	Dyspnoe. Künstliche Respiration.
3 „ 15 „	— „	Tonische Zuckungen. Respiration sistirt gänzlich, sobald die künstliche Respiration unterbrochen wird. Das Herz schlägt noch eine Zeitlang fort, dann steht es ebenfalls still.

Der Versuch wird abgebrochen; das Thier stirbt. Die Section ergab einen dem bereits berichteten analogen Befund: der Darm war mit breiigen Massen stark angefüllt. — Es kann somit, wie dieser Versuch zeigt, durch Einleitung der künstlichen Respiration der Erstickungstod eine Zeit lang aufgehalten, aber eine Restitution des Thieres resp. eine Entgiftung wenigstens in den angegebenen Zeitgrenzen nicht herbeigeführt werden.

Einwirkung des Trichlorbuttersäureamids auf das Herz.

Der Umstand, dass das Herz nach dem Respirationsstillstand noch eine Zeit lang weiter functionirt, veranlasste eine nähere Untersuchung der Veränderungen, die es im Verlaufe der Vergiftung erleidet und zwar am Frosche.

VIII. Ein Frosch erhält 0,06 g. Trichlorbuttersäureamid in 3 gleiche Dosen getheilt subcutan injicirt.

11	Uhr	20	Min.	1. Injection von 0,02 g.		
11	„	50	„	42	Herzschläge	96 Respirationen.
12	„	5	„	42	„	108 „
12	„	35	„	44	„	2. Injection von 0,02 g.
12	„	40	„	44	„	Der Frosch bleibt in allen Lagen, in die man ihn bringt, liegen, scheint also das Muskelgefühl verloren zu haben. Respiration sistirt. Cornea reagirt auf Reiz.
12	„	55	„	46	„	3. Injection von 0,02 g.
1	„	—	„	48	„	Das Herz blosgelegt.
1	„	5	„	54	„	Herzcontraktionen wenig ergiebig.
1	„	10	„	48	„	Herzcontraktionen unregelmässig. Arhytmie. Die Diastole zerfällt in 2 Acte.
1	„	15	„	24	„	Zuckungen der Extremitäten.
1	„	20	„	18	„	Systole wird schwächer.
1	„	25	„	12	„	
1	„	30	„	11	„	
1	„	35	„	8	„	Herzaction unregelmässig und wenig ergiebig.
1	„	40	„	8	„	
1	„	45	„	8	„	
1	„	50	„	8	„	Frosch reagirt kaum auf directe Reize.
1	„	55	„	8	„	
2	„	—	„	8	„	Von der Cornea, sowie von der Haut sind keine Reflexbewegungen mehr auslösbar.
2	„	5	„	5	„	

2 Uhr 10 Min. — Herzschläge { Herz bleibt in der Systole der Ventrikel stehen; die Vorhöfe sind strotzend mit Blut gefüllt.

Dieser Versuch zeigt, dass die Herzaction anfangs von dem Gifte unberührt, später gradatim schwächer wird. Dass es sich hierbei um keine directe Herzlähmung handeln kann, dafür spricht wohl der Umstand, dass selbst nach dem Respirationsstillstand die Herzthätigkeit eine Zeit lang andauert. Es ist daher die Annahme wahrscheinlich, dass die Veränderungen am Herzen als Secundärerscheinungen in Folge der Respirationsstörungen zu Stande kommen.

Einwirkung des Trichlorbuttersäureamids auf den Darm.

Die Einwirkung des Giftes auf den Darm ist eine exquisit entzündungserregende, wie dies schon die Sectionen der früheren Versuchsthiere zeigten. Die Darmschleimhaut wird zur Entzündung und demzufolge zur Hypersecretion und vermehrter Peristaltik gereizt, und die Folge davon sind diarrhoische Kothentleerungen. — Es fragt sich nun, ob auch kleine Dosen, die nicht durch Respirationslähmung den Tod herbeiführen, subcutan eingeführt, auf die Darmschleimhaut in gleicher Weise einwirken. Die folgenden Versuche zeigen, dass dies nur in geringem Grade der Fall ist und dass starke Kaninchen eine kleine subcutane Dosis relativ gut vertragen, dass aber hinwiederum die innerliche Anwendung des Giftes auch in sehr kleinen Dosen die Darmscleimhaut ganz bedeutend angreift und zahlreiche diarrhoische Entleerungen zu Wege bringt.

IX. Ein starkes Kaninchen erhält 2 Spritzen = 0,04 g. Trichlorbuttersäureamid subcutan injicirt. Das Thier schreit bei der Injection.

10 Uhr	15 M.	Injection von 0,04 g		
12 „	10 „	Starke Diarrhoe.		
12 „	35 „	das Thier ist schläfrig.		
12 „	40 „	62	Respirationen p. M.	
12 „	45 „	66	„	
12 „	50 „	96	„	
12 „	55 „	102	„	Tremor.
1 „	— „	120	„	
1 „	5 „	120	„	
1 „	10 „	114	„	
1 „	15 „	96	„	
1 „	20 „	96	„	
1 „	25 „	108	„	
1 „	30 „	102	„	
1 „	35 „	96	„	
1 „	40 „	96	„	
1 „	45 „	96	„	
2 „	5 „	84	„	
3 „	— „	96	„	
3 „	10 „	96	„	
3 „	40 „	96	„	

4 „ 20 „ — das Thier ist anscheinend munter und scheint die giftige Wirkung des Mittels überstanden zu haben.

Am zweiten Tage darauf lebte das Thier noch. Die Dosis von 0,04 g. hat also bei schweren Kaninchen, subcutan gegeben, zwar Durchfall, aber keine tödtliche Wirkung zur Folge.

Andere Versuche zeigten, dass Dosen von 0,02 resp. 0,01 g. bei schweren Kaninchen ebenfalls Durchfall, nicht aber den Tod herbeiführen.

X. Um nun auch über die innere Anwendung nähere Aufschlüsse zu erlangen, wurden einem grossen Kaninchen 0,1 g. vermittelst der Schlundsonde in den Magen gebracht. Fünf Minuten nach der Einführung trat bereits starke Defaecation ein, die über eine Stunde andauerte. Nach drei Stunden stellten sich Speichelfluss, Verlust der Energie, Herabsetzung der Sensibilität ein, und nach $3^1/_2$ Stunden erlag das Thier den giftigen Wirkungen des Mittels, trotzdem der Versuch gemacht worden war, dasselbe durch künstliche Athmung am Leben zu erhalten.

Die Section zeigte heftige Einwirkungen des Giftes auf die Schleimhaut des Digestionsapparats. Die Gefässe der Dickdarmfalten erschienen stark injicirt, die Gefässe der Serosa des Magens waren ebenfalls prall gefüllt und die Schleimhaut zeigte zahlreiche Erosionen.

XI. Einem grossen Kaninchen wurden 0,02 g. innerlich mittelst der Schlundsonde verabreicht. Auch diese geringe Dosis hatte Diarrhoe und den Tod zur Folge. Der letztere trat entsprechend der kleineren Dosis später als im vorherberichteten Versuche ein.

XII. Das gleiche Resultat ergab die Vergiftung eines grossen Kaninchens mit 0,02 g. Trichlorbuttersäureamid. Der Tod erfolgte hier nach vier Tagen und die Schleimhaut des Intestinaltractus zeigte die gleichen Veränderungen.

Einwirkung des Trichlorbuttersäureamids auf die Sensibilität.

Es erübrigt noch, das Verhalten der Sensibilität unter dem Einflusse des Trichlorbuttersäureamids darzulegen.

XIII. Die betreffenden Versuche wurden an Fröschen in der Weise angestellt, dass die Erregbarkeit des Ischiadicus vor und nach der Vergiftung mittelst eines 100theiligen Du-Bois-Reymond'schen Schlitteninductoriums in verschiedenen Zeitintervallen geprüft wurde. Es ergab sich als Resultat, dass die Erregbarkeit allmälig, wenn auch in geringem Grade abnimmt, so dass man $^1/_2$ Stunde nach erfolgter Vergiftung erst bei 26 cm. Abstand der secundären von der primären Rolle Oeffnungszuckung bekam, während dieselbe bei dem normalen Thier schon bei 73 cm. Abstand erfolgte.

XIV. Um zu prüfen, ob die Leitungsfähigkeit des Rückenmarks nach Einführung von Trichlorbuttersäureamid Veränderungen erleidet, wurden Reizungsversuche am periphären und centralen Ende eines durchschnittenen Ischiadicus bei Fröschen vorgenommen.

Dieselben zeigten, dass die Leitung durch das Rückenmark in keiner Weise alterirt wird.

Resümé der Versuche.

Um den bald zu berichtenden Versuch an einem Hunde in Vergleichung mit den an Kaninchen und Fröschen angestellten Experimenten bringen zu können, und zur besseren Uebersicht lassen wir einen zusammenfassenden Ueberblick über die letzteren folgen:

(Das Gewicht der zu den Versuchen gebrauchten Kaninchen schwankte zwischen 350 und 700 g.)

No.	Versuchs-Thier.	Dosis gramm. subcutan.	Dosis gramm. innerlich.	Wirkung.			
I	Kaninch.	0,2	—	—	—	—	Tod
II	„	0,2	—	—	—	—	Tod
III	„	0,02	—	—	—	—	Tod
IV	„	0,05	—	Starker Durchfall	—	Speichelfluss	Tod
V	„	0,06	—	„	herabgesetzte Sensibilität	—	Tod
VI	„	0,06	—	—	—	—	Tod
VII	„	0,2	—	Starker Durchfall	herabgesetzte Sensibilität	Speichelfluss	Tod
VIII	Frosch	0,06	—	—	„	—	Tod
IX	Kaninch.	0,04	—	Starker Durchfall	herabgesetzte Sensibilität	—	Gesund
X	„	—	0,1	„	„	Speichelfluss	Tod
XI	„	—	0,02	„	—	—	Tod
XII	„	—	0,02	„	herabgesetzte Sensibilität	—	Tod
XIII	Frosch	0,04	—	—	„	—	Tod
XIV	„	0,04	—	—	„	—	Tod

Das Trichlorbuttersäureamid ist also ein Nervengift, das subcutan den Darm in kleinen Dosen mässiger, in grösseren Dosen intensiv angreift, und als Folge hiervon diarrhoische Zustände herbeiführt; innerlich angewandt, bringt es schon in kleinen Dosen die heftigsten Entzündungen der Magen- und Darmschleimhaut zu Stande; ausserdem bewirkt es Benommenheit, Herabsetzung der Sensibilität und bedingt endlich in

grösseren Dosen durch Lähmung des Respirationscentrums in der Modulla oblongata den Tod.

Um nun zu sehen, wie Fleischfresser auf das Trichlorbuttersäureamid reagiren, wurden folgende Versuche angestellt:

XV. Ein mittelgrosser Hund erhielt 0,04 g. subcutan injicirt. Abgesehen von Schmerzensäusserungen bei der Injection erfolgte keine Einwirkung auf das Thier. —

Am nächsten Tage wurde demselben deswegen eine grössere Dosis = 0,12 g. subcutan einverleibt. In der darauf folgenden Nacht traten zahlreiche Stuhlentleerungen ein. Der Hund erschien am nächsten Morgen sehr collabirt und folgte schwer auf Anrufen. —

Am nächsten Tage erhielt derselbe um 11 Uhr 1,0 g. innerlich. Um 11,30 erfolgten unter Heulen Brechbewegungen, die sich an Intensität in den nächsten Minuten steigerten. Bis $^1/_2$4 Uhr erfolgten 7 Entleerungen, zum grössten Theil aus Schleim und Galle bestehend. Um $^1/_2$4 Uhr traten diarrhoische Entleerungen ein. Sobald das Thier Wasser säuft, erfolgt wieder Erbrechen. Es ist unruhig, zeigt einen schleppenden Gang und legt sich bald hierhin, bald dorthin, ohne Ruhe zu finden. Die Respirationsfrequenz ist erheblich vermehrt. Um $^3{}_4$4 Uhr legt sich der Hund auf die Seite, steht jedoch bald wieder auf und zeigt in den hintern Extremitäten eine auffallende Steifheit. Seine Bewegungen werden langsamer, unbeholfener, sein Gang wird taumelnd. Die Sensibilität ist am

ganzen Körper bedeutend herabgesetzt. Auf Stiche durch das Ohr erfolgt keine Reaktion mehr. Um 4 Uhr 5 M. reagirt die Cornea nicht mehr auf Reiz. Aus dem After entleert sich nach Druck auf den Leib eine wässerige, gelbgefärbte Masse. Tod um 4 Uhr 6 M.

Die Wirkungen des Giftes beim Hunde stimmen mit den bei Kaninchen erhaltenen Resultaten überein, da sowohl bei subcutanen kleinen Dosen Durchfall entsteht, ohne dass der Tod herbeigeführt wird, als auch bei grossen subcutanen wie innerlichen Dosen starker Durchfall, Verlust der Sensibilität und des Muskelgefühls eintritt, und schliesslich durch Respirationslähmung der Tod erfolgt. Das Erbrechen beim Hunde ist vielleicht mit dem Speichelfluss der Kaninchen in Parallele zu setzen.

Bei der Section ergab sich folgender Befund:

Lungen überall lufthaltig, nicht hyperämisch.

Herzstillstand in Systole, Ventrikel fest contrahirt, blutleer; linkes Atrium enthält einen Esslöffel eines dunkelrothen, venösen, flüssigen Blutes; rechtes Atrium leer.

Nieren zeigen eine stark hyperämische Cortical- und Medullarsubstanz.

Magenschleimhaut gewulstet, an der Cardia blass; von der Mitte des Fundus an bis zum Pylorus gleichmässig diffus geröthet; am Pylorus kleine erbsengrosse Ecchymosen, die im Anfangstheil des Duodenums an Umfang und Zahl zunehmen. Der übrige Theil des Duodenums zeigt hauptsächlich auf der Höhe der Kerkringischen Falten in der Nähe der Einmün-

dungsstelle des Ductus choledochus und pancreaticus Sugilationen und Ecchymosen von Stecknadelkopfgrösse bis zu solchen Dimensionen, dass sie sich über die ganze Ausdehnung der Falten erstrecken. Auch zwischen den Falten sind vereinzelte Ecchymosen sowie Erosionen bemerkbar. Dieser Zustand verbreitet sich in zunehmender Intensität bis in das Jejunum und Ileum. Im untern Theile des Ileum finden sich ausserdem Suffusionen über die ganze Darmschleimhaut verstreut. Zwischen diesen zeigen sich einige geschwürig veränderte Stellen. Im Colon ascendens, transversum und descendens zeigt sich derselbe Befund. In der Coecalgegend enthält die Darmschleimhaut wirkliche Blutextrarasate in der ganzen Breite des Darms. Die Valvula Bauhini ist auf ihrer Höhe schiefrig verfärbt. Die Schleimhaut des Coecum und Rectum zeigen ähnliche, aber nur sehr geringfügige Veränderungen.

Leber erscheint auf den Durchschnitten sehr blutreich. Gallenblase gefüllt.

Harnblase ist voll, enthält ungefähr 150 ccm. eines klaren, nicht sedimentirenden Harns.

Diese Section zeigt eclatant, wie ausserordentlich entzündungserregend das Trichlorbuttersäureamid auf den Darmtractus einwirkt. —

Es werden fernere Versuche, die von anderer Seite unternommen werden, zu zeigen haben, ob und in wie weit das Trichlorbuttersäureamid als Arzneimittel verwerthet und angewandt werden kann.

Am Schlusse meiner Arbeit ergreife ich mit Freuden die Gelegenheit, Herrn Professor Dr. Liebreich sowie Herrn Dr. Lewin, Assistenten des pharmakologischen Instituts hiesiger Universität, für die Freundlichkeit, mit der sie mir das Material zu Gebote gestellt und mich in der Verwendung desselben unterwiesen haben, meinen verbindlichsten Dank auszudrücken.

THESEN:

1. Für die Hilfeleistung bei Unglücksfällen von Arbeitern in den Bergwerken vor Ankunft des Arztes ist nicht genügend gesorgt, und bedarf dieselbe der Vervollkommnung.

2. Bei Behandlung der Gicht ist Colchicum mit Opium nicht zu verbinden.

3. Die diphtherischen Auflagerungen sind durch lösende, nicht durch ätzende Mittel zu entfernen.

4. Zur Herbeiführung von künstlicher Frühgeburt ist die sorgfältige Einführung des Bougies das geeigneteste Verfahren.

Verfasser dieser Arbeit, Wilhelm Stock, am 27. Januar 1855 zu Wesel geboren, evangelischer Confession, erhielt im Herbste 1875 das Maturitätszeugniss des Kaiser Wilhelm-Gymnasiums zu Coeln a./Rh. und wurde am 22. October desselben Jahres in das Königliche medicinisch-chirurgische Friedrich-Wilhelms-Institut aufgenommen. Vom 1. April bis 1. October 1876 diente er mit der Waffe beim Kaiser Alexander Garde-Grenadier-Regiment No. 1. Das tentamen physicum bestand er am 30. Juli 1877 und das examen rigorosum am 21. Juli 1879. Durch Verfügung des Herrn Generalarztes der Armee Dr. Grimm wurde er am 1. October 1879 beim Thüringischen Ulanen-Regiment No. 6 als Unterarzt angestellt.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken und Kurse der Herren: Bardeleben, du Bois-Reymond, Crocker, Falkenstein, Fraentzel, Frerichs, Gurlt, Gusserow, Hartmann, Helmholtz, Henoch, Hirsch, Hofmann, Jürgens, Koch, v. Langenbeck, Leuthold, Lewin, Leyden, Liebreich, Liman, Mendel, Orth, Peters, Reichert, Salkowski, Schedel, Schroeder, Schweiger, Skrzeczka, Virchow, Wegner, Wentzel, Westphal, Zeller. Diesen seinen verehrten Lehrern spricht Verfasser hiermit öffentlich seinen Dank aus.